

Aline Maria Gomes

**ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO:
A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO**

Artigo de conclusão da Especialização em
Alergia e Imunologia Pediátrica do Hospital
de Clínicas do Paraná/UFPR, sob a
orientação dos professores Dr. Nelson
Augusto Rosário e Dr. Carlos Antônio Riedi.

CURITIBA - PR

2013

Angioedema Hereditário: A Importância do Diagnóstico

Autores: Aline Maria Gomes, Nelson Augusto Rosário, Carlos Antônio Riedi.
Departamento de Alergia e Imunologia Pediátrica do Hospital de Clínicas do Paraná.

Objetivos: Avaliar o perfil clínico dos pacientes em acompanhamento no Ambulatório de Angioedema Hereditário do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Método: Análise retrospectiva de 20 pacientes, idade entre 13 e 54 anos, atendidos no Ambulatório de Angioedema Hereditário do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná entre Agosto de 2011 e Agosto de 2012. Foi realizada revisão da história clínica, exame físico de admissão e exames laboratoriais durante o acompanhamento ambulatorial.

Resultados: Entre as 20 consultas no período, 13 (65%) foram confirmadas o diagnóstico de angioedema hereditário, das quais são 4 famílias e 2 pacientes isoladamente, 11 (85%) foram angioedema hereditário tipo I e 2 (15%) do tipo III. Os demais pacientes, 7 (35%) encontram-se em investigação clínica e laboratorial. Todos apresentaram história familiar positiva para os sintomas da doença. O sintoma de crise de angioedema hereditário mais comum foi dor abdominal (85%), seguido de edema de membros (75%), edema de face (55%), vômitos (55%), edema de laringe (45%), diarreia (35%) e edema de genitália (20%).

Conclusões: O angioedema hereditário é uma doença pouco conhecida e subdiagnosticada por muitos profissionais de saúde, mas a procura por conhecimento da doença tem aumentado nos últimos anos e é necessário que o angioedema hereditário seja incluído nos diagnósticos diferenciais dos angioedemas, e pesquisado devido ao seu grande grau de incapacidade e risco de óbito por edema de laringe e asfixia, com mortalidade de 25 a 40% nos pacientes que não são identificados e corretamente tratados.

Hereditary Angioedema: The Importance of Diagnosis

Aline Maria Gomes, Nelson Augusto Rosário, Carlos Antônio Riedi. Pediatric Allergy and Immunology, Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil.

Objective: To evaluate the clinical profile of patients in the Hereditary Angioedema Ambulatory, Hospital de Clínicas, Federal University of Paraná.

Method: Retrospective analysis of 20 patients, aged 13 and 54, in the Hereditary Angioedema Ambulatory, Hospital de Clínicas, Federal University of Paraná between August 2011 and August 2012. A review of the clinical history, physical examination and laboratory tests for admission during follow-up.

Results: Among the 20 in the period, 13 (65%) were confirmed diagnosis of hereditary angioedema, 4 of which belong to the same family, 11 (85%) were hereditary angioedema type I and 2 (15%) type III. The remaining patients, 7 (35%) are in clinical and laboratory research. All had positive family history of disease symptoms. The symptom of the crisis of hereditary angioedema abdominal pain was more common (85%), followed by limb edema (75%), facial edema (55%), vomiting (55%), laryngeal edema (45%), diarrhea (35%) and edema of genitalia (20%).

Conclusions: Hereditary angioedema is a disease little known and unrecognized by many health professionals, but the search for knowledge of the disease has increased in recent years and it is necessary for hereditary angioedema should be included in the differential diagnosis of angioedema, and researched due to its large degree of disability and risk of death from laryngeal edema and asphyxia, with a mortality of 25 to 40% in patients who are not properly identified and treated.

Introdução

O angioedema hereditário (AEH) é uma doença autossômica dominante, caracterizada por crises de angioedema com envolvimento de múltiplos órgãos. É causado pela deficiência quantitativa e/ou funcional do inibidor de C1 esterase (C1-INH)¹.

A descrição clínica original do AEH foi feita por Quincke em 1882, e seu caráter hereditário foi estabelecido por Osler em 1888^{2,3}. Apenas em 1963, após 75 anos, a alteração bioquímica associada à doença foi identificada: a deficiência do C1-INH³. Sir William Osler (1849-1919), médico canadense com reconhecida atividade nos Estados Unidos e radicado na Inglaterra⁴.

É uma doença autossômica dominante com penetrância incompleta, consequente a alterações dos genes que codificam a síntese do inibidor de C1. O gene do inibidor de C1 está localizado no cromossomo 11, na região q12-q13.1⁵. C1-INH é um membro das serpinas que se liga e forma cadeias covalentes com uma variedade de proteases plasmáticas, inibindo sua atividade⁶.

A fisiopatologia do AEH não está totalmente esclarecida. Em condições fisiológicas, o C1-INH controla a ativação espontânea do C1, antes que este encontre os seus ativadores secundários, tais como: complexos imunes circulantes, plasmina e agregados de imunoglobulinas⁷. O C1-INH age em diferentes etapas da síntese de diversos mediadores inflamatórios, atuando não só no sistema complemento, mas também no sistema de contato e das cininas. A baixa concentração do C1-INH permite a ativação desordenada de todos esses sistemas.

A bradicinina é o principal mediador do AEH, diferente do angioedema alérgico, cujo principal mediador é a histamina. Por este motivo, os pacientes com AEH não respondem ao uso de anti-histamínicos e corticosteroides.

A bradicinina liga-se aos receptores B2 das células endoteliais, ocasionando vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular. O edema causado pelo extravasamento de plasma nas vênulas pós-capilares em

decorrência de mudanças induzidas pela bradicinina. Além disso, a bradicinina causa contração da musculatura lisa, provocando dor e cólica⁸.

A manifestação clínica característica do angioedema hereditário são crises de edema de pele e de submucosa, não pruriginoso, que acomete diversos órgãos: face, extremidades, genitália, orofaringe, laringe e sistema digestório. São sintomas raros: cefaléia intensa, retenção urinária ou pancreatite aguda⁹.

A idade de início dos sintomas é de 8 a 12 anos e em 50% dos pacientes, os sintomas iniciais aparecem durante a primeira década de vida, 35% na segunda década e 15% após os 20 anos de idade¹⁰.

Atualmente o AEH é dividido em três grupos. A maioria dos pacientes (80-85%) apresenta o AEH do tipo I, com diminuição da síntese do C1-INH (defeito quantitativo)¹¹. Os baixos níveis séricos do C1-INH são responsáveis pelo desencadeamento das crises. Entre os enfermos que apresentam o AEH do tipo II (15-20%), a produção do C1-INH ocorre em quantidades adequadas, mas parte desta proteína tem sua função alterada¹². Portanto, há um problema funcional, qualitativo da enzima. Já o AEH do tipo III, uma entidade clínica mais rara, acomete principalmente as mulheres e se caracteriza por níveis e atividade normais do C1-INH¹³.

O objetivo tratamento no AEH é diminuir a frequência e gravidade das crises. A terapia mais eficaz e melhor tolerada para profilaxia a longo prazo no AEH são os andrógenos atenuados que aumentam os níveis do C1-INH e da fração C4 do complemento e reduzem as crises de angioedema. O danazol consiste no andrógeno atenuado mais utilizado no Brasil¹⁴.

Métodos

Estudo retrospectivo onde foram verificados prontuários que são utilizados no atendimento dos pacientes do Ambulatório de Angioedema Hereditário do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR). Os prontuários foram preenchidos por residentes e especializandos do

Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e contêm campos referentes à anamnese em que se registra a história atual, exame físico, diagnóstico e conduta médica.

Foram avaliados e revisados 20 prontuários de pacientes com idade entre 13 e 54 anos assistidos no Ambulatório de Angioedema Hereditário do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Os dados utilizados para a pesquisa foram: idade, idade de início dos sintomas, gênero, história familiar, frequência das crises de angioedema, duração das crises, presença da edema de membros, edema de face, edema de genitália, dor abdominal, diarreia, vômito, edema de laringe, uso de danazol, dose média de danazol e tipo do angioedema hereditário. Foram avaliados os exames laboratoriais: dosagem sérica de C4, C3 e CH50, inibidor quantitativo e qualitativo de C1 esterase.

Essas variáveis foram escolhidas por fazerem parte da avaliação inicial todo paciente atendido no ambulatório de Angioedema Hereditário. Esses dados foram registrados com fidelidade nos prontuários médicos.

Prontuários com dados incompletos e/ou confusos foram excluídos.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Resultados

Das 20 consultas no período, 13 (65%) foram confirmadas com o diagnóstico de angioedema hereditário, através das características clínicas e exames laboratoriais.

Dos 20 pacientes avaliados, compreendem 4 famílias e 2 pacientes isoladamente. Dos casos confirmados, 11 (85%) foram diagnosticados como angioedema hereditário tipo I e 2 casos (15%) tipo II. Das 4 famílias, 3 (75%) apresentaram diagnóstico de angioedema tipo I, porém confirmado em todos os membros apenas em uma das famílias, os demais encontram-se em

investigação laboratorial. A quarta família apresenta dosagem sérica de C3, C4, CH50 e C1 esterase qualitativo e quantitativo normais.

Dez pacientes (50%) foram do gênero masculino.

Através da anamnese, observou-se história familiar positiva para angioedema em todos os pacientes avaliados. A mediana de idade de início dos sintomas é de 10 anos, sendo que a mediana da idade de diagnóstico é de 20 anos.

Em relação às crises de angioedema, a frequência das crises é em média 1 crise ao mês, com duração aproximada de 3 dias.

Os sintomas mais comuns durante as crises de angioedema foram: dor abdominal (85%), seguido de edema de membros (75%), edema de face (55%), vômitos (55%), edema de laringe (45%), diarreia (35%) e edema de genitália (20%).

Dos 20 pacientes avaliados, 10 (50%) estão em uso de danazol com dose média de 200 mg ao dia, com controle adequado da doença.

A presença de fatores desencadeantes da crise não foi avaliada, devido a falta de dados no prontuário.

Discussão

Foi observado neste estudo que não houve uma predominância do número de mulheres em relação ao número de homens, a mediana de idade de início dos pacientes é de 20 anos. Ao contrário de um estudo realizado no Brasil por Grumach et al (2012), , 63% dos pacientes com AEH são do gênero feminino, com idade mediana 31,3 anos, variando entre 1 a 89 anos. O motivo da predominância do gênero feminino sobre o masculino encontra-se relacionada à ação dos hormônios sexuais femininos os quais reduzem a função do inibidor do C1-esterase, acentuando, dessa forma, as manifestações clínicas nas mulheres¹⁵. Através da anamnese, observou-se história familiar positiva para angioedema em todos os pacientes avaliados.

Neste trabalho, a média de idade do início dos sintomas sugestivos de angioedema hereditário foi de 10 anos, similar aos dados descritos por Longhurst et al¹⁶. Entretanto, Grumach et al (2012) relata uma idade mediana para o início dos sintomas de 6,5 anos. De qualquer forma, trata-se de uma patologia que se inicia na infância, e enfatiza-se a necessidade de melhor conhecimento dessa patologia por parte dos médicos pediatras. Dessa forma, por ser uma doença rara e ainda desconhecida por muitos médicos, o período que compreende o início dos sintomas até o diagnóstico do angioedema hereditário é significativamente longo. Neste estudo, a idade média para diagnosticar a doença foi aos 20 anos para ambos os sexos. Grumach et al (2012), em sua casuística em vários estados do Brasil, encontrou uma média de 21 anos. Desta forma, a presença dos primeiros sintomas de angioedema na infância resulta no atraso diagnóstico provavelmente devido à ausência de suspeição clínica dessa patologia pelos profissionais de saúde. Outro fator que pode contribuir para o retardo no diagnóstico é que nessa faixa etária os sintomas são mais discretos e algumas vezes atípicos. Porém, muitos pacientes tinham manifestações típicas de angioedema hereditário na idade adulta, inclusive com vários casos na família, e não houve diagnóstico certamente pelo desconhecimento dessa patologia pelos profissionais de saúde.

O danazol foi o único hormônio masculino atenuado utilizado, correspondendo a 77% do tratamento profilático. Apenas o danazol é disponibilizado em Curitiba pelo SUS. Vale ressaltar que os dados foram obtidos após o diagnóstico. Antes do diagnóstico todos estes pacientes fizeram uso de medicamentos não específicos para o AEH, como por exemplo a terapia combinada de anti-histamínicos com corticosteroides. Isso reflete o desconhecimento médico do angioedema hereditário assim como do seu tratamento, pois o angioedema não é mediado por histamina e sim por bradicinina. Além disso, o uso de anti-histamínicos nesses casos demonstra que a principal suspeita diagnóstica em muitos desses pacientes era de angioedema de natureza alérgica, justificando o grande atraso de diagnóstico verificado anteriormente. Grumach et al (2012) verificou diferenças no tratamento profilático mais utilizado em diferentes locais do Brasil. Dessa

forma, em São Paulo, observou que o danazol corresponde ao medicamento mais utilizado no tratamento profilático. Por sua vez, no Rio de Janeiro, se utiliza tanto o danazol quanto o ácido aminocaproico.

Na modalidade de tratamento para as crises agudas no Serviço de Alergia e Imunologia do HC-UFPR, a terapia com o icatibanto foi utilizada pela primeira vez no estado do Paraná em um dos pacientes do serviço. Vale salientar que o uso plasma como substituto do concentrado do C1-inibidor pode resultar na piora dos sintomas do angioedema, tendo em vista que o plasma contém mediadores que podem aumentar a formação de bradicinina¹⁷. Além disso, o danazol não deve ser utilizado para as crises agudas, pois demora de dois a três dias para ter efeito clínico significativo. O uso dos medicamentos específicos para o tratamento de crises agudas é bastante limitado devido à sua pouca disponibilidade no Brasil. O concentrado do C1-inibidor não é disponível no Brasil. Segundo Boccon-Gibod et al, o icatibanto, um inibidor específico dos receptores B2 da bradicinina, possui uma alta eficácia e segurança para os pacientes, além de ser administrado por via subcutânea na região abdominal¹⁸. Desta forma, reduz custos, com internamentos, por exemplo, além de evitar o óbito e devolvendo a autonomia e qualidade de vida dos pacientes. Somado ao desconhecimento médico, o tratamento do AEH no Brasil constitui um desafio, vista a indisponibilidade dos principais medicamentos para o tratamento de crises agudas.

Neste estudo, foi possível comparar os achados clínicos gerais com a literatura. Oitenta e cinco por cento dos pacientes relataram dor abdominal, seguido por edema de membros (75%), edema em face (55%), vômitos (55%), edema de laringe (45%), diarreia (35%) e edema de genitália (20%). Dentre os sintomas respiratórios apresentados, destaca-se o edema das vias aéreas superiores que constituem a principal causa de óbito nos pacientes com angioedema hereditário¹⁹. Embora não descritos nesse estudo, vale salientar que, foram relatados pelos pacientes, casos de óbitos por edema de glote no passado dentre familiares que ainda não possuíam diagnóstico de angioedema hereditário. Nesta casuística, não houve relato de óbito após o diagnóstico dessa patologia, indicando a importância do correto acompanhamento nesses casos. Embora os sintomas gastrintestinais não resultem em óbito, podem

levar a quadros muito intensos com dor abdominal forte, vômitos e quadro clínico sugestivo de abdome agudo e durarem até cinco dias com significativa morbidade. Embora se conheça a influência dos hormônios femininos na redução da função do inibidor de C1-esterase, quando comparadas isoladamente por gêneros, as manifestações obedecem ao padrão referenciado por Grumach et al (2012) onde não existem diferenças.

Este estudo demonstrou que os pacientes portadores de angioedema hereditário por deficiência do inibidor de C1 esterase acompanhados nos Serviço de Alergia e Imunologia do HC-UFPR iniciam os sintomas de forma precoce, porém com diagnóstico tardio. Além disso, o impacto que essa patologia pode ter na vida desses pacientes, particularmente se não diagnosticados e não adequadamente tratados, indicam a necessidade de melhor conhecimento do angioedema hereditário pelos profissionais de saúde.

Referências

1. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of hereditary angioedema. *CLINICS* 2011.
2. Quincke HI. Über akutes umschriebenes Hautödem. *Monatsh Prakt Dermatol* 1882;1:129-31
3. Osler W. Hereditary angioneurotic edema. *Am J Med Sci* 1888;95:362-67.
4. Diretrizes do diagnóstico e tratamento do AH – Giavina-Bianchi P et al; *Rev. bras. alerg. imunopatol.* – Vol. 33. N° 6, 2010
5. Farkas H. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress. *J Allergy Clin Immunol* 2004
6. Agostoni A, et al. Hereditary and acquired angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2004
7. Matthews MD, Sugimoto SL, Zraw BL. Evidence for Ca^{++} dependent, non-covalent C15-C1 inhibitor complexes in normal serum.. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 77:181

8. Grumach, AS. Angioedema Hereditário. *São Paulo: EPM, 2009*
9. Tanno LK. Hereditary Angioedema: Clinical Characteristics and Outcome of 36 Patients. *J Allergy Clin Immunol. 2007*
10. Ebo DG. Hereditary angioedema in childhood: an approach to management. *Pediatr Drugs. 2010*
11. Zuraw BL, Herschbach J. Detection of C1 inhibitor mutations in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol 2000;105:541-6.*
12. Bowen B, Hawk JJ, Sibunka S, Hovick S, Weiler JM. A review of the reported defects in the human C1 esterase inhibitor gene producing hereditary angioedema including four new mutations. *Clin Immunol 2001;98:157-63.*
13. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet 2000;356:213-7*
14. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with danazol. *N Engl J Med 1976;295:1444-8.*
15. Bouillet L. Hereditary angioedema in women. *Allergy Asthma Clin Immunol. 2010;6(1):17*
16. Longhurst H, Cicardi M. Hereditary angio-oedema. *Lancet. 2012;379(9814):474-81.*
17. Zuraw BL. Hereditary angiodema: a current state-of-the-art review, IV: short- and long-term treatment of hereditary angioedema: out with the old and in with the new? *Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;100(1)2:S13-8.*
18. Boccon-Gibod I, Bouillet LL. Safety and efficacy of icatibant self-administration for acute hereditary angioedema. *Clin Exp Immunol. 2012;168(3):303-7.*
19. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol. 2012;130(3):92-7.*

